

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 76 21141

(54) Nouvelles compositions thérapeutiques douées d'activité anti-inflammatoire, antalgique et anti-cellulitique.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 31/135, 31/195, 37/54.

(22) Date de dépôt 9 juillet 1976, à 15 h 45 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 5 du 3-2-1978.

(71) Déposant : MARTINEZ Gérard, résidant en France.

(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Ores, 1, rue Moncey, 75009 Paris.

La présente invention est relative à des nouvelles compositions douées d'activité anti-inflammatoire et antalgique. Elle est plus particulièrement relative à des médicaments anti-inflammatoires, antalgiques et anti-cellulitique, destinés à
5 être administrés par la voie externe.

En effet de très nombreuses substances et compositions ont été proposées et essayées en tant que médicaments anti-inflammatoires et antalgiques. La plupart de ces substances et compositions sont des médicaments à usage interne (oral ou
10 parentéral), ce qui constitue un inconvénient important en raison des nombreuses réactions secondaires (et notamment des accidents dus à l'agressivité gastrique) que ces médicaments provoquent.

La présente invention s'est en conséquence donné pour but
15 de pourvoir à des nouveaux médicaments doués d'une activité anti-inflammatoire et antalgique puissante, qui répondent mieux aux nécessités de la pratique que les médicaments précédemment connus, notamment en raison de leur mode d'administration par la voie externe. Ces nouveaux médicaments ne provoquent aucun
20 effet secondaire, aucune réaction d'intolérance, aucune variation des diverses constantes biologiques et aucune anomalie de comportement.

La présente invention s'est également donné pour but de pourvoir à un nouveau médicament contre la cellulite. Il est
25 connu que les troubles inflammatoires et la cellulite (qui est d'ailleurs considérée comme une inflammation du tissu conjonctif), sont souvent associés. C'est ainsi que dans la gonarthrose par exemple, on se trouve pratiquement toujours en présence d'une association de troubles vasculaires, veineux et lymphatiques, autrement dit en présence d'une association de varices
30 et de cellulite qui favorise l'installation d'une arthrose qui est, comme on le sait, une dégénérescence du cartilage articulaire due, d'une part, aux pressions subies par ce dernier et, d'autre part à la mauvaise imbibition sanguine (provoquant ainsi, notamment, la cellulite de la face interne des genoux).
35

La présente invention a pour objet des nouvelles compositions thérapeutiques, caractérisées en ce qu'elles comprennent une hydrolase (classement international des enzymes 3.1 à 3.9), de la thyroxine et de l'adrénaline, associées à un excipient
40 cutanéopénétrant.

Suivant un mode de réalisation avantageux de l'objet de l'invention 1 g de cette composition contient de 10 à 100 U.I d'enzyme, de 0,1 à 0,5 mg de thyroxine et de 0,04 à 0,2 mg d'adrénaline.

5 Suivant un autre mode de réalisation avantageux de l'objet de l'invention, la composition conforme à l'invention comprend en outre de 0,02 à 0,08 g d'acétazolamide par g de composition.

10 Suivant un autre mode de réalisation avantageux de l'objet de l'invention, la composition conforme à l'invention comprend en outre 10 à 25 unités d'héparine par gramme de composition.

15 Suivant un autre mode de réalisation avantageux de l'objet de l'invention, la composition conforme à l'invention contient des vitamines et/ou des facteurs vitaminiques.

 Suivant un mode de réalisation de l'objet de l'invention, la nouvelle composition est administrée sous forme de crème et/ou de pommade.

20 Suivant un autre mode de réalisation, la nouvelle composition est administrée sous forme de gel.

 Outre les dispositions qui précèdent, la présente invention comprend encore d'autres dispositions, qui ressortiront de la description qui va suivre.

25 La présente invention pourra être mieux comprise à l'aide du complément de description qui va suivre, dans lequel on trouvera des exemples de formulation des nouvelles compositions conformes à l'invention, ainsi qu'un compte-rendu d'expérimentation pharmacologique et clinique mettant nettement en évidence l'activité anti-inflammatoire de ces nouveaux médicaments.

30 Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, mais n'en constituent en aucune manière une limitation.

35 EXEMPLE 1

- Mucopolysaccharidase	: 6 075 unités
- Thyroxine	: 20 mg
- Adrénaline (sous forme de chlorhydrate)	: 8 mg
- Excipient cutanéopénétrant QSP	: 100 g
40 - Conservateur	: p-chlorocrésol

EXEMPLE 2

- Mucopolysaccharidase : 6 000 unités
- Thyroxine : 20 mg
- Adrénaline (sous forme de chlorhydrate) : 8 mg
- 5 - Acétazolamide : 2,000 g
- Excipient cutanéopénétrant QSP : 100 g
- Conservateur : p-chlorocrésol

EXEMPLE 3

- Alphachymotrypsine : 5 400 unités
- 10 - Thyroxine : 20 mg
- Adrénaline (sous forme de chlorhydrate) : 8 mg
- Acétazolamide : 2,000 g
- Excipient cutanéopénétrant QSP : 100 g
- Conservateur : p-chlorocrésol

EXEMPLE 4

- 15 - Hyaluronidase : 10 000 unités
- Thyroxine : 20 mg
- Adrénaline (sous forme de chlorhydrate) : 8 mg
- Héparine : 1 000 unités
- 20 - Excipient cutanéopénétrant QSP : 100 g
- Conservateur : p-chlorocrésol

EXEMPLE 5

- Alpha-amylase : 6 500 unités
- Thyroxine : 20 mg
- 25 - Adrénaline (sous forme de chlorhydrate) : 8 mg
- Acétazolamide : 2,000 g
- Excipient cutanéopénétrant QSP : 100 g
- Conservateur : p-chlorocrésol

COMPTE-RENDU DES ESSAIS PHARMACOLOGIQUES30 I.- Inhibition de l'oedème au kaolin chez le rat

L'oedème est provoqué par injection de 0,10 ml d'une suspension aqueuse à 10 % de kaolin sous l'aponévrose de la patte postérieure du rat ; la pommade conforme à l'invention est appliquée en 2 fois sur cette même patte à 2 h 30 d'intervalle. Les rats utilisés sont des rats WISTAR mâles, et 35 les mesures ont été effectuées à l'aide du pléthysmomètre de GIONO et CHEVILLARD. Les résultats sont réunis dans le Tableau I (chaque résultat constitue une moyenne obtenue sur 10 rats).

TABLEAU I

	Traitement	Diminution de l'oedème au bout de		
		3 h	5 h	7 h
5	Témoins	0 %	0 %	0 %
	Excipient seul	- 2 %	- 8 %	+ 2 %
	Excipient + Acétazolamide	- 8 %	- 15 %	- 30 %
10	Excipient + Mucopolysaccharidase	- 10 %	- 20 %	- 35 %
	Excipient + Mucopolysaccharidase + thyroxine	- 10 %	- 30 %	- 43 %
	Composition selon l'invention (Exemple 2)	- 83 %	- 92 %	- 100 %

15 Les quantités utilisées ont été de 500 mg de pommade par kg de rat. L'effet de la pommade selon l'invention a été spectaculaire, ainsi que cela ressort du Tableau I qui précède.

Le Tableau II résume les essais relatifs au traitement de l'oedème généralisé provoqué par l'ovalbumine.

20 Cet essai préconisé par SELYE (Endocr. 1937, 21, 160) consiste à administrer au rat par voie intrapéritonéale, 1 ml d'ovalbumine fraîche non diluée qui provoque un oedème généralisé mis en évidence par l'injection simultanée intrapéritonéale de 0,5 ml d'une solution de Bleu d'Evans. La réaction

25 oedémateuse étant constante au niveau des membres postérieurs, on a pratiqué un traitement local par l'application d'un pansement lâche sur la patte droite de chaque rat (2 séries de 25 rats Wistar mâles). Ce pansement imbibé de crème conforme à l'invention (Exemple 1) ou de crème dont sont absents les

30 principes actifs, était appliqué 30 minutes avant l'injection de blanc d'oeuf, puis maintenu pendant 1 heure après l'administration de l'agent phlogogène.

TABLEAU II

	Rats traités	Diminution du volume
	Témoins 1ère série	0 %
5	Témoins 2ème série	0 %
	1ère série traitée à l'excipient seul	- 4 %
	2ème série traitée à l'excipient seul	- 9 %
10	1ère série traitée à la crème conforme à l'invention (Exemple 1)	- 76 %
15	2ème série traitée à la crème conforme à l'invention (Exemple 1)	- 82 %

Le volume des pattes (ainsi que la couleur) a été comparé deux heures après l'injection d'ovalbumine. Comme on le voit très nettement, la composition conforme à l'invention présente une excellente activité anti-oedémateuse.

20 II. Etude de l'absorption cutanée

Endormis par injection intrapéritonéale d'un mélange extemporané d'uréthane-prométhazine (A. Castaigne Sem. Hôp. Suppl. Ann. Chir. Fr. 1954 30, 6) les rats Wistar sont rasés entre les pattes de devant et la queue, de chaque côté de la
25 colonne vertébrale. On injecte alors sur le flanc droit de l'animal, à l'aide d'une seringue à insuline, 0,1 ml de la solution colorée suivante : 2 gouttes d'encre de Chine pour 5 ml de sérum physiologique. Il se forme une papule noire punctiforme avec oedème. On administre ensuite par friction
30 pendant une durée de 5 minutes, 2 g de gel conforme à l'invention (selon l'Exemple 4), puis on pratique in situ une nouvelle injection intradermique de sérum physiologique.

Sur le flanc gauche du rat, on effectue les mêmes opérations, la composition conforme à l'invention étant rempla-
35 cée par l'excipient privé de ses principes actifs.

Les aires de diffusion obtenues que l'on peut considérer comme étant des ellipses régulières, sont calculées d'après la formule suivante :

$$40 \quad S = \pi \frac{D \times d}{4}$$

où S = la surface, D = l'axe le plus long et d = l'axe le plus court de cette ellipse (cf. les travaux de J. MADINAVEITA dans Biochemical J. G.B. 32 p 1806-1813, 1938). Les résultats réunis dans le tableau III montrent très nettement que l'absorption cutanée "in vivo" chez le rat augmente de façon appréciable par application de la composition conforme à la présente invention. En effet, l'aire de diffusion sur le flanc droit, après administration de gel conforme à l'invention se situe entre 50 et 55mm², alors qu'elle n'est que de 19 mm² sur le flanc gauche, en moyenne.

10

TABLEAU III

Essais	Aire en mm ²	
	Flanc gauche	Flanc droit
20 rats : traités par la composition de l'Exemple 1	19	54
20 rats : traités par la composition de l'Exemple 2	19	55
20 rats : traités par la composition de l'Exemple 3	18	50
20 rats : traités par la composition de l'Exemple 4	20	53

Compte-rendu d'expérimentation clinique

L'expérimentation a porté sur 122 malades, malades de consultation pour la plupart. Les observations ont porté en particulier sur :

- oedèmes des membres supérieurs : 20 cas
- oedèmes des membres inférieurs : 18 cas
- fractures compliquées de thrombophlébite : 12 cas
- oedèmes tardifs post-traumatiques : 10 cas
- inflammations rhumatismales péri-articulaires : 48 cas
- fractures et oedèmes post-chirurgicaux : 14 cas

La durée du traitement a varié entre 2 jours et un mois avec 3 applications par jour, le soulagement et l'amélioration étant apparus dès le premier traitement.

Les résultats sont résumés dans le tableau IV en ce qui concerne le traitement des lésions traumatiques fraîches et dans le tableau V en ce qui concerne les lésions traumatiques anciennes.

TABLEAU IV

5	Nombre de cas		Très Bien	Bien	Assez Bien	Médiocre
	%					
	66		57	5	4	0
	100 %		86 %	8 %	6 %	0 %

TABLEAU V

10	Nombre de cas		Très Bien	Bien	Assez Bien	Médiocre
	%					
	56		46	3	6	1
15	100 %		82 %	6 %	10 %	2 %

TABLEAU VI

TRAITEMENT DE LA CELLULITE

20	Localisation	Nombre de cas traités	Résultats			
			très bien	Bien	Assez bien	Médiocre
	cellulite du bras	70	55 (79%)	6 (9%)	8 (11%)	1 (1%)
25	cellulite abdominale	50	39 (78%)	9 (18%)	2 (4%)	0 (0%)
	cellulite des cuisses	115	97 (84%)	10 (9%)	6 (5%)	2 (2%)
30	cellulite de la face interne des genoux	46	40 (87%)	6 (13%)	0	0

L'action efficace et rapide sur la cellulite des nouveaux médicaments conformes à l'invention s'explique par la réduction de la viscosité de la substance fondamentale du tissu conjonctif de manière à la rendre plus perméable et plus fluide, par une amélioration du métabolisme local et par une augmentation sensible du drainage vasculaire.

Il ressort en outre des propriétés pharmacologiques et des résultats cliniques dont il vient d'être rendu compte, que les nouvelles compositions thérapeutiques conformes à l'invention doivent être considérées comme des anti-inflammatoires et antalgiques puissants totalement inoffensifs et ne donnant lieu à
5 aucun effet secondaire.

De plus, ces compositions déterminent une excellente vascularisation des tissus osseux, une excellente pénétration des tissus, une amélioration de la circulation locale, une vaso-
10 dilatation (due notamment à la faible quantité d'adrénaline présente, laquelle est vasoconstrictrice aux doses normales) etc... qui font qu'elles constituent des médicaments de choix pour le traitement des oedèmes traumatiques, des oedèmes post-phlébitiques, pour le traitement des entorses, des foulures,
15 des contusions, des luxations, des lombalgies, des arthrites, des rhumatismes chroniques ou arthroses, etc....

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon
20 plus explicite dans ce qui précède; elle en embrasse au contraire toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre ni de la portée de la présente invention.

REVENDEICATIONS

1°- Compositions thérapeutiques, caractérisées en ce qu'elles comprennent une hydrolase, de la thyroxine et de l'adrénaline, associées à un excipient cutanéopénétrant.

5 2°- Compositions thérapeutiques selon la Revendication 1, caractérisées en ce que les hydrolases sont prises dans le groupe qui comprend les osidases et enzymes apparentées et en particulier la mucopolysaccharidase, les estérases, les amidases, les guanidases, les désaminases et les protéases.

10 3°- Compositions thérapeutiques selon l'une des Revendications 1 et 2, caractérisées en ce qu'elles contiennent de 10 à 100 U.I. d'enzyme, de 0,1 à 0,5 mg de thyroxine et de 0,04 à 0,2 mg d'adrénaline pour 1 g de composition.

15 4°- Compositions thérapeutiques selon l'une quelconque des Revendications 1 à 3, caractérisées en ce qu'elles contiennent en outre de 0,02 à 0,08 g d'acétazolamide par g de ladite composition.

20 5°- Compositions thérapeutiques selon l'une quelconque des Revendications 1 à 3, caractérisées en ce qu'elles contiennent en outre 10 à 25 unités d'héparine par g de composition.

6°- Compositions thérapeutiques selon l'une quelconque des Revendications 1 à 3, caractérisées en ce qu'elles contiennent des vitamines et/ou des facteurs vitaminiques.

25 7°- Compositions selon l'une quelconque des Revendications 1 à 6, caractérisées en ce qu'elles sont administrées sous forme de crème et/ou pommade.

8°- Compositions selon l'une quelconque des Revendications 1 à 6, caractérisées en ce qu'elles sont administrées sous forme de gel.